



Обоснование  
необходимости  
RWE



Юнона Хомицкая  
к.м.н., медицинский директор



# RWE дополняют доказательства, полученные в рандомизированных клинических исследованиях

	Рандомизированные клинические исследования (РКИ)	Исследования рутинной практики
Цель	Может это работать?	Работает ли это?
Задача	Получение регуляторного одобрения	Влияние на реальную практику
Дизайн/условия	«Идеальные» условия	«Реальные» условия
Вмешательство	Фиксированный режим	Гибкий режим
Комплаенс	Высокий	От низкого до высокого
Внешняя валидность	От низкой до средней: гомогенные популяции	Высокая: гетерогенные популяции (включая «тяжелых» пациентов)
Внутренняя валидность	Высокая: группы отличаются только вмешательством	Низкая: существенное различие между группами может заключаться не только во вмешательстве

## Почему РКИ рассматриваются как «золотой стандарт»?

- Рандомизация позволяет избежать системную ошибку, посредством обеспечения сопоставимости групп лечения в каждой, независимо от исследуемого лечения:
  - по факторам, о которых известно и не известно, что они могут оказывать влияние на исходы
  - Рандомизация может быть стратифицирована для повышения точности
- Ослепление устраняет влияние знания (пациента, исследователя или операционного персонала) о назначенной пациенту терапии на оценку исходов
- Высокая внутренняя валидность

### НО ...

РКИ обычно высоко избирательны, редко отражают рутинную клиническую практику, часто исключают:

- Пожилых пациентов (65 лет и старше)
- Пациенты с сопутствующими заболеваниями
- Пациенты, принимающие другие препараты

# Почему РКИ производят данные с систематическими ошибками

## Допущения, систематические ошибки и ограничения при разработке дизайна РКИ

4

- РКИ возможны только для ответа на узкий круг вопросов, т.е. имеет место **ограничение исследований оценкой влияния терапии на индивидуальном уровне**. Рандомизация в большинстве случаев не в состоянии ответить на комплексные научные вопросы (например, что способствует хорошему общему физическому и психологическому здоровью)
- **Допущение, что рандомизация была качественной**. Плохая рандомизация и, как следствие, плохое распределение исходных характеристик участников может оказывать влияние на исходы в разных группах терапии
- Селекция выборки, которая ограничивает применимость результатов к более широкой популяции и может приводить к **системной ошибке исходной селекции выборки** (например, требования к центрам для проведения исследования приводят селекции популяции исследования)
- РКИ не собирают в качестве исходных данных все возможные факторы (или некоторые), которые известны как альтернативно влияющие на исходы – т.е. **ограничение неполных исходных данных** (не собирают исходные данные пациентов по физической активности, стрессу и относительно иных факторов, которые могут влиять на первичные исходы и исказить результаты)
- Исследования часто проводятся с участием нескольких сотен пациентов, что зачастую недостаточно для получения достоверных данных и часто приводит к **систематической ошибке малой выборки**
- Анализ 10 наиболее цитируемых по всему миру РКИ показывает, что некоторые РКИ не были двойными слепыми или исходно были двойными слепыми, но позднее частично разослепились или были только частично ослеплены в одном рукаве исследования, что отражает (и зачастую является неизбежной) **системную ошибку отсутствия ослепления**
- Проведение исследования возможно только для специфических феноменов, которые позволяют разработать четко определенные переменные, соотносящиеся с экспериментальными моделями и для которых возможно оценка корреляций и каузальности – **ограничение количественных данных**

## Допущения, систематические ошибки и ограничения при проведении РКИ

- Препарат исследования может работать только, если одновременно будет присутствовать большое количество влияющих (помимо лечения) факторов, сложно подлежащих оценке и контролю: **допущение соответствия всем неизменным условиям** (при проведении исследования некоторые систематические ошибки возникают из-за пациентов, исходно включённых в исследование, но потом отказавшихся от участия; переключения участников между группами, изменения принимаемой дозы препарата, пропущенных данных и т.д.)

# Почему РКИ производят данные с систематическими ошибками

## Допущения, систематические ошибки и ограничения при анализе РКИ

6

- При оценке результатов исследования после его проведения, РКИ сталкиваются с **допущением оценки в определенный момент времени**: корреляционные и каузальные связи с исходами во многих исследованиях зависят от того, когда исследователь решает оценивать исходные и конечные данные и, в итоге, среднесрочные исходы
- Различия в продолжительности исследования и в принимаемых дозах приводят к разным эффектам у разных участников исследования, т.е. к **ошибке измерений**
- **Допущение сохранения постоянных исходных характеристик**, но в реальности они меняются в ходе исследования, поэтому необходимо оценивать характеристики не только исходно, но и на момент конечного временного отрезка, так как эти изменения могут влиять на исходы и приводить к ошибке
- Исследования в большинстве спланированы так, чтобы оценить средний эффект – т.е. **существует ограничение среднего терапевтического эффекта**
- РКИ, целью которых является оценка результатов лечения у широкой популяции, не могут ответить на вопрос, применимы ли они у популяций, не участвовавших в исследовании, то **есть ошибка экстраполяции**
- Также при представлении результатов лечения может возникать **систематическая ошибка наилучшего результата**, так как финансовые спонсоры и журналы иногда с меньшей вероятностью принимают публикации с незначимыми и негативными результатами. Спонсор может быть заинтересован в публикации определенных исходов, что может приводить к **ошибке спонсора**
- **Ограничение наличия сравнения только с плацебо или только со стандартной терапией** – представляемые преимущества лечение могут быть иногда следствием низкой эффективности стандартной терапии

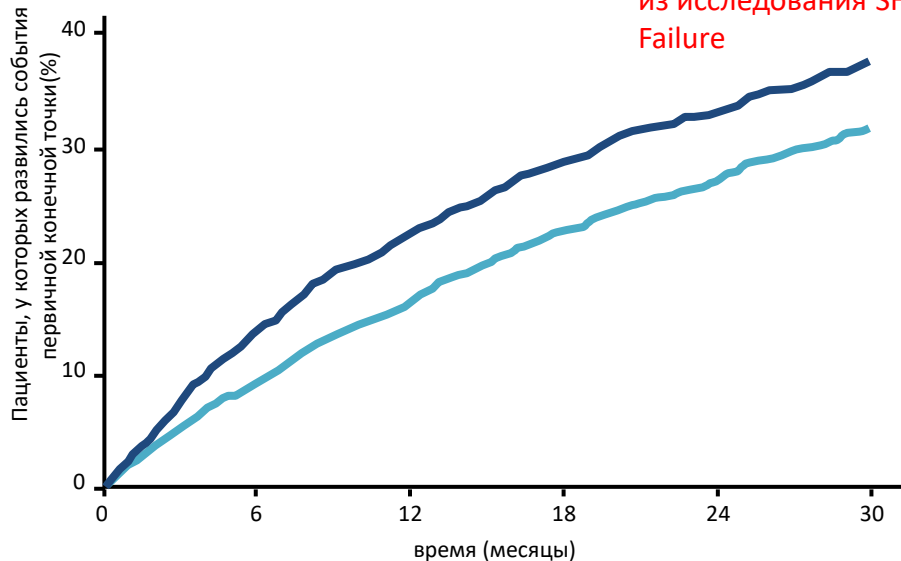
SERVIER

# Влияние ивабрадина на первичные исходы

Смерть от сердечно-сосудистых исходов или госпитализации по поводу ХСН

Отношение рисков=0,76

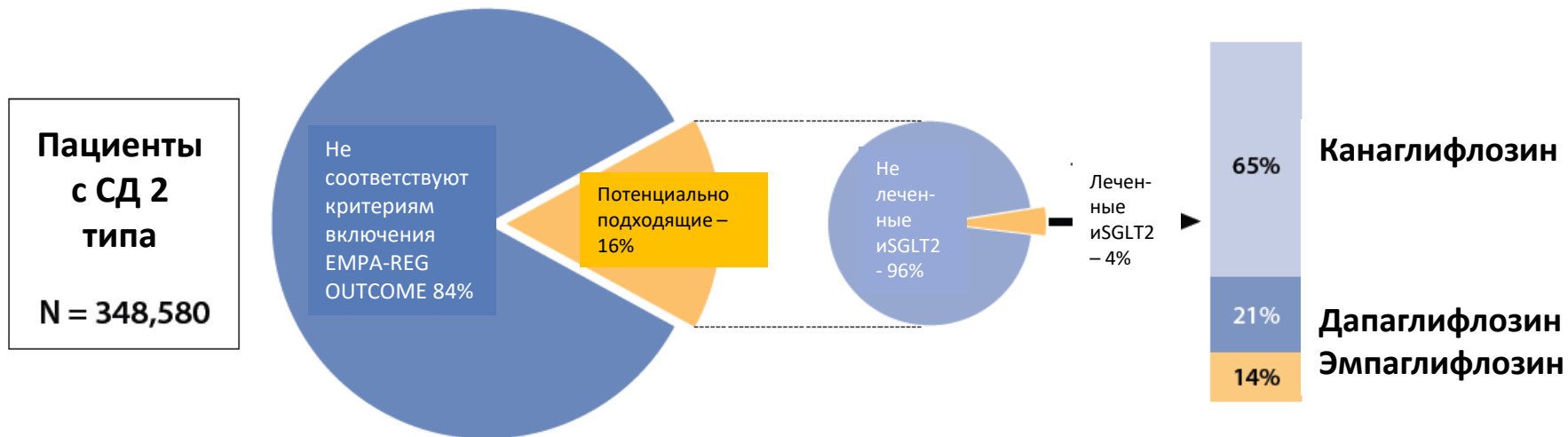
$p < 0,0001$



Представленность популяции SHIFT в широкой популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью: в целом, только 14,2% (n=3741) пациентов обладали характеристиками пациентов из исследования SHIFT из регистра Swedish Heart Failure

# Соответствие пациентов коллаборативного регистра сахарного диабета критериям РКИ EMPA-REG OUTCOME

- Только ~1 из 6 пациентов с СД2Т из американского поликлинического регистра соответствует критериям включения EMPA-REG OUTCOME





В PubMed был проведен поиск всех клинических исследований, проведенных в США, безотносительно рандомизации, опубликованных в период с 1 января 2017 по 31 декабря 2017 года в 7 общих медицинских журналах с наибольшими импакт-факторами



Это исследование показало, что только 15% клинических исследований, проведенных в США, опубликованных в 2017 в высокорейтинговых журналах могут быть воспроизведены посредством анализа административных баз данных. Эти данные говорят в пользу того, что потенциал исследований рутинной клинической практики в дополнении РКИ как *посредством оценки соответствия результатов РКИ и наблюдательных исследований и сравнение популяции исследования с соответствующей популяцией рутинной клинической практики*

### *Разработка препарата и ранний доступ:*

- Использование популяционных баз данных и исторического контроля для оценки распространенности, заболеваемости и естественного течения заболевания;
- Выявление стандартов текущей практики, особенностей рутинной практики и использования ресурсов;
- Выявление насущных медицинских потребностей;
- Выявление целевой популяции для терапии;
- Выявление биомаркеров терапевтического ответа и резистентности для оптимизации стратегии разработки препарата, то есть идентификация когорты пациентов с хорошим ответом;
- Определение потенциальных предикторов «фармакобезопасности» для использования препарата в рамках и за пределами инструкции у разных групп пациентов

## Перед регистрацией и коммерческой доступностью

### *Планирования клинической разработки - дизайна исследования и оценки потенциала центров для участия в исследовании:*

- расширение критериев включения с целью обеспечения репрезентативности популяции;
- более широкое использование дизайна «basket trial» и платформ исследований для определения возможностей наиболее широкого терапевтического применения;
- дизайн и оптимизация клинических исследований (использование RWE исследования на базе электронных медицинских записей для разработки дизайна, чтобы он соответствовал стандартам практики, например, для оценки принятой частоты диагностических исследований в реальной практике)

### *Проведение исследования:*

- Традиционные группы контроля, в случае проблем с набором пациентов, может быть заменена «внешним» контролем, набираемым из ретроспективной или одновременной популяции, лечущейся в рамках рутинной практики

# Дизайн исследования ADAPTABLE как пример интеграция РКИ в систему здравоохранения

## Пациенты с установленным АССЗ + $\geq 1$ «дополнительным фактором»



Первичная конечная точка:

комбинированная конечная точка, включающая смерть по любой причине, госпитализацию по поводу инфаркта миокарда или инсульта

Первичная конечная точка безопасности: госпитализация по поводу большого кровотечения

† Получение согласия участников, у которых отсутствует доступ к Интернету, и наблюдение за ними будут осуществляться с помощью параллельной системы

ClinicalTrials.gov: NCT02697916



# Внешний контроль


	КИ сравнения	Стандарт рутинной клинической практики (РКП)	Соответствующая группа сравнения РКП
<b>Экспериментальная группа</b>	Клиническое исследование	Клиническое исследование	Клиническое исследование
<b>Контрольная группа</b>	Клиническое исследование сравнения	Стандарт рутинной клинической практики	Группа сравнения в рутинной клинической практике


Внешний контроль. Нерандомизированные клинические исследования со сравнением с внешним контролем уже использовали для демонстрации эффективности в постоянно увеличивающемся количестве случаев, часто при редких заболеваниях. Такой дизайн особенно актуален в тех исследованиях, где рандомизация невыполнима или неэтична, или при ограниченном числе пациентов с данным заболеванием


- Для сравнения используют данные групп плацебо или активного лечения в РКИ
- Популяции должны быть сравнимы, а конечные точки требуется определять и измерять одинаковым способом
- Данные существующей документации (например, регистры, ЭМК, амбулаторные карты, данные по страховой компенсации) используют для формирования «контекста» исходов
- Прямое сравнение не производят
- Данные существующей документации (например, регистры, ЭМК, амбулаторные карты, данные по страховой компенсации) используют для сравнения на уровне пациента
- Прямое сравнение не производят

## Преимущества для пациентов:

- Минимизация числа участников, получающих плацебо
- Возможность включения пациентов с более тяжелым течением заболевания / на более поздней стадии прогрессирования заболевания
- Возможна интерпретация отдаленных клинических исходов
- Пациенты с редкими заболеваниями или небольшие целевые популяции
- Значительные неудовлетворенные медицинские потребности
- Очень предсказуемое прогрессирования заболевания
- Значительная ожидаемая величина эффекта

 Данные КИ (основной сбор данных)

 Данные КИ (дополнительный сбор данных)

 данные реальной клинической практики (основной или дополнительный сбор данных)

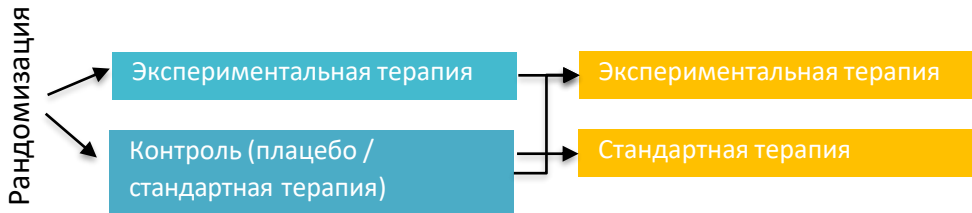
## Внешний контроль: пример (для перерегистрации блинатумомаба)

14

- 29.03.2018 г. одобрен к применению у пациентов с острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-клеток (В-клеточный ОЛЛ) с MRD+ (минимальная остаточная болезнь) с первой или второй полной ремиссией
  - Данные подтверждены одногрупповым исследованием MT103-203
- Первичная конечная точка эффективности: полный ответ MRD во время первого цикла лечения
- Подтверждающие результаты (поисковое исследование; данные не включены в информацию о препарате): **сравнение одногруппового исследования (MT103-203: уменьшение числа участников с n=113 до n=73) с исторической контрольной группой (исследование 20120148; n=182)**
- Конечные точки эффективности: безрецидивная выживаемость и общая выживаемость
- Коррекция коэффициентов предрасположенности
  - Отдельные исходные факторы сбалансированы с помощью взвешивания по обратной вероятности назначенного лечения, стабилизированного весовой функцией

# Инновационно продолженные исследования

РКИ дополняют данными, полученными новыми методами сбора долгосрочных результатов после завершения традиционного РКИ



## Участники исследования:

Участие в исследовании регулируют строгие критерии включения/исключения

- Данные по эффективности и безопасности получают стандартными способами в контролируемых условиях
- После РКИ пациенты контрольной группы могут решить продолжить экспериментальную терапию или продолжить наблюдение с использованием стандартных методов сбора данных в контролируемых условиях.

## Потребности пациентов:

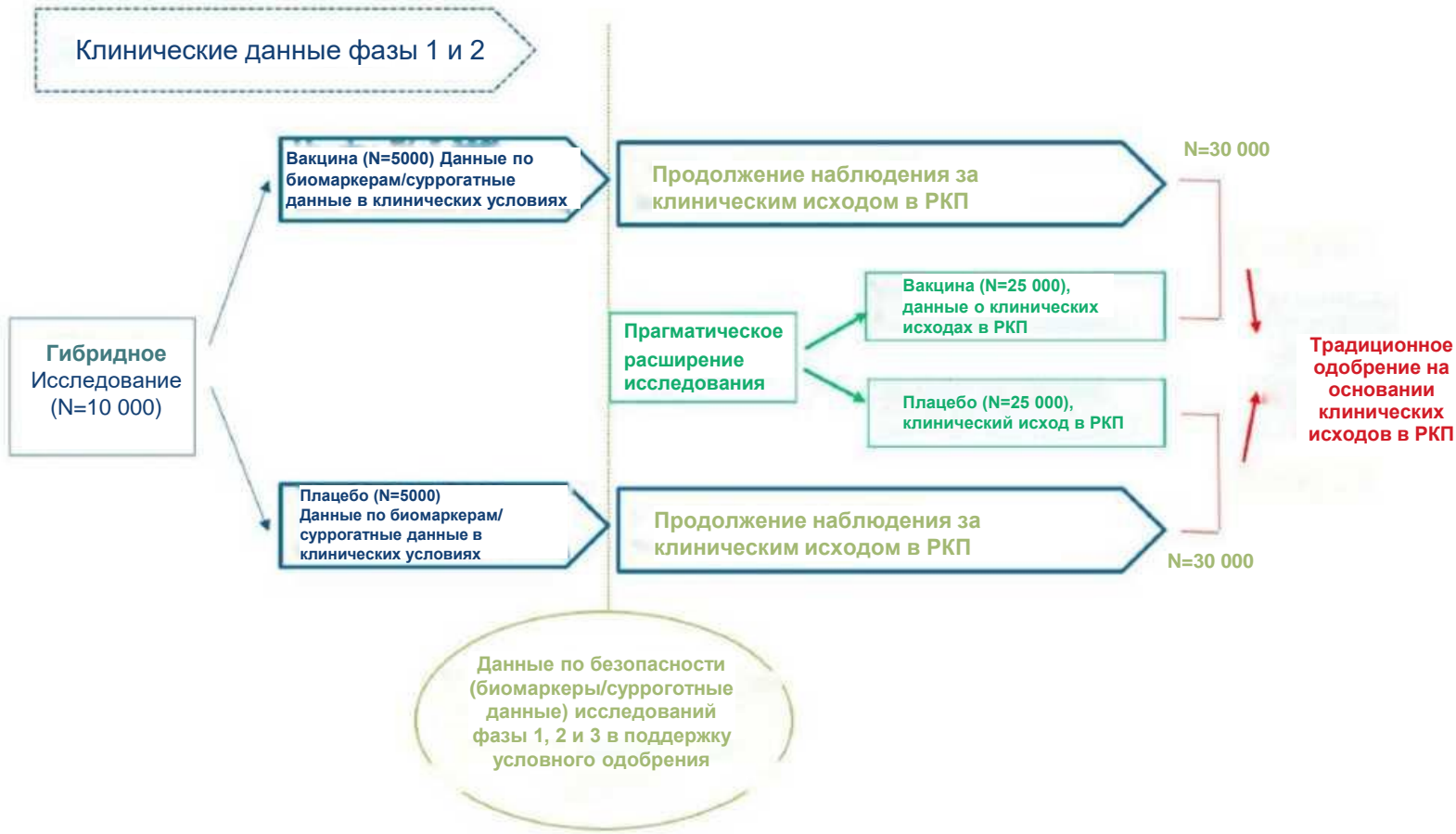
- Новые методы сбора данных могут снизить нагрузку на пациентов при участии в исследовании
- Возможность раннего доступа к лечению с долгосрочным мониторингом

## Традиционное РКИ

## Инновационное продолженное исследование:

- Данные можно собирать децентрализованно (например, медсестра/эксперт посещает пациента на дому), непосредственно от пациента (например, связь через колл-центр или мобильное приложение) или через базы данных
- Данные по эффективности и безопасности получают вне исследовательского центра с использованием новых методов, если не требуется обеспечение лекарственным препаратом

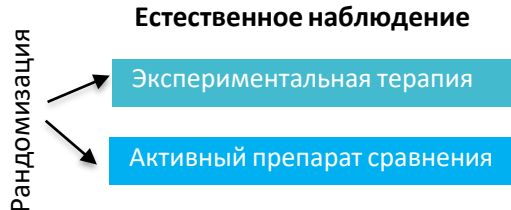
- Однозначная потребность в долгосрочном наблюдении или пролонгации исследования
- Необходимость валидации конечных точек





# Прагматические исследования

В прагматических исследованиях рандомизируют реальных пациентов и проводят наблюдение в естественных условиях, чтобы улучшить принятие решений относительно РКИ



## Участники исследования:

- Менее строгие критерии включения/исключения позволяют распространить полученные результаты за пределы популяции исследования
- Препаратом сравнения является стандартная терапия, а не плацебо

## Прагматические исследования

- Должны быть крупными и простыми по дизайну (легче планировать, осуществлять и наблюдать)
- Данные можно получать в обычных условиях медицинской помощи с использованием «гибридных» подходов, объединяющих существующие данные с основным сбором данных, или путем анализа ЭМК, реестров или данных по страховым возмещениям

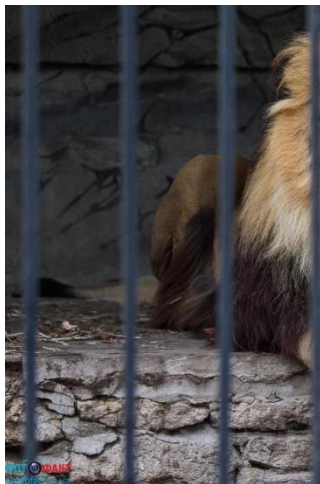
## Потребности пациентов:

- Наблюдение в естественных условиях снижает нагрузку на пациентов при участии в исследовании
- Оценка широкого перечня исходов, которые в основном пациентоцентричны

- Пробелы в доказательствах в условиях клинической практики
- Измерение объективных конечных точек
- Активный препарат сравнения позволяет получить большую величину эффекта
- Стоимость прагматических КИ может быть выше, чем классических КИ, может потребоваться более сложный дизайн
- Большинство клинических исследований нельзя в полной мере отнести ни к классическим, ни к прагматическим: они сочетают в себе характеристики обоих видов
- Ранние исследования, которые проводят для обнаружения биологического эффекта новой экспериментальной терапии, не могут быть прагматическими

## Прагматические исследования

РКИ



RWE



## После регистрации

### *Эффективность в рутинной практике:*

- Дифференцировка в суб-популяциях. Понимание эффективности терапии в популяциях, которые не включаются в РКИ, в которых не изучена польза/риск;
- Анализ долгосрочных исходов вмешательства (с использованием регистров и специфичных для заболевания баз данных);
- Анализ долгосрочных эффектов препарата. Если препарат не безопасен, его отзовут с рынка

### *Расширение показаний:*

- Анализ RWD с точки зрения применения препарата вне показаний

### *Другое*

- Паттерны назначения
- Выбор между терапевтическими опциями (комбинирование характеристик пациента и ответа на терапию)

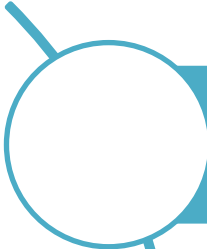
### После регистрации

- Анализ затраты-эффективность проводится для оценки бремени болезни. Для обсуждения с регуляторными органами цен на раннем этапе

### Доступ на рынок (решение о включении в списки для возмещения и обсуждение цены)

- Получение доказательств клинической значимости (оценка пользы/риска в реальности, подтверждение в реальной практике результатов РКИ и оценка используемых ресурсов);
- Дифференцировка нескольких препаратов высокой стоимости со сходными механизмами действия
- Увеличение оплаты по результатам, включая условные контракты, основанные на результатах исследования и исходах


# Выводы



РКИ имеют большое количество ограничений, поэтому RWE дополняют доказательную базу РКИ



RWE/RWD все шире используются для разработки дизайна РКИ



RWE/RWD начинают приобретать все большую роль для принятия регуляторных решений и решений о включении в списки для возмещения и обсуждения цены в США и Европе